

Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento

*Clozapine: an historical view and current use in treatment
resistant schizophrenia*

ELIZONDO ARMENDÁRIZ JJ

Sección de Farmacia y Dietética. Clínica de Rehabilitación de Salud Mental. Avenida de Villava 53,
31015 Pamplona (Navarra). E-mail: jelizona@cfnavarra.es

RESUMEN

Clozapina fue desarrollado como el primer fármaco antipsicótico atípico con actividad frente a los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. Tras su retirada temporal debido a la aparición de algunos casos de agranulocitosis, fue reintroducido en el mercado (en España en 1993) en respuesta a la necesidad de disponer de una alternativa para los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento. Los resultados de los estudios ponen de manifiesto que clozapina representa el “gold standard” actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y en los desórdenes psicóticos severos. El bajo riesgo de agranulocitosis y muerte que conlleva el uso de clozapina, siempre que se realice dentro de un programa de vigilancia, es compensado por los beneficios clínicos del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros desórdenes neurológicos.

PALABRAS CLAVE: Clozapina. Esquizofrenia resistente. Neutropenia. Agranulocitosis.

ABSTRACT

Clozapine was developed as the first atypical antipsychotic with activity against both the positive and negative symptoms of schizophrenia. Following its partial withdrawal over agranulocytosis, it was reintroduced in market (in Spain, 1993) in response to have at one's disposal alternative in treatment resistant schizophrenia. Clozapine represents the current “gold standard” in the treatment resistant schizophrenia and severe psychotic disorders. The low risk of agranulocytosis and death associated with the use of clozapine, by means of strict hematologic surveillance program, is offset by the clinical benefits of the drug in the treatment of schizophrenia and other neurological disorders.

KEY WORDS: Clozapine. Resistant schizophrenia. Neutropenia. Agranulocytosis.

Fecha de recepción: 21-01-2008

Fecha aceptación: 11-04-2008

INTRODUCCIÓN

La introducción en la década de los 50 de los primeros neurolépticos (tioxanteno y fenotiazina), y posteriormente de los primeros antidepresivos tricíclicos, estimularon el estudio de los mecanismos de neurotransmisión y de la relación entre estructura química y efecto clínico. En 1958, los

INTRODUCTION

The introduction in 50s of the first thioxanthene and phenothiazine neuroleptics followed by the early tricyclic antidepressants stimulated research into the mechanisms of neurotransmission and also led to early speculation on the relationship between chemical structure and clinical effect. In

laboratorios Wander iniciaron el estudio de la acción antidepresiva de los compuestos tricíclicos y se sorprendieron al descubrir algunas sustancias con propiedades neurolépticas. Clozapina fue identificada en 1959.

Al mismo tiempo, Janssen estableció la hipótesis de que un efecto cataléptico butirofenona y un antagonismo de apomorfina eran prerequisites para la eficacia neuroléptica ¹, y esto favoreció la introducción de haloperidol en los primeros años 60. En comparación con estas hipótesis, las primeras investigaciones revelaron que clozapina tenía un perfil atípico.

El “dogma neuroléptico” de que los síntomas extrapiramidales eran necesarios para el desarrollo de una actividad farmacológica fue uno de los factores que limitó el interés en clozapina durante muchos años.

A primeros de los años 70, Stille y Hippus desafiaron el dogma neuroléptico con datos clínicos y farmacológicos de clozapina, donde se ponía de manifiesto que la actividad antipsicótica no dependía del desarrollo de síntomas extrapiramidales (SEP) ². Sin embargo, otros factores continuaron limitando el interés de clozapina. En 1974, 8 pacientes en Finlandia que estaban tomando clozapina junto a otros fármacos murieron como resultado de agranulocitosis ³. Este hecho llevó a la retirada del fármaco en aquéllos países donde ya estaba comercializado y a suspender también los ensayos clínicos con el mismo.

El cambio de rumbo en la historia de clozapina se produjo en 1988 con la publicación de dos ensayos clínicos que demostraban su eficacia en una proporción importante de pacientes resistentes al tratamiento ^{4,5}.

Tras estos hallazgos, clozapina fue reintroducida progresivamente en la práctica clínica de muchos países. En Estados Unidos, el uso de clozapina fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia resistente en 1990. En España el fármaco está disponible desde el año 1993.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed (Medline), con el fin de identificar artículos que citaran el uso de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Como estrategia de

1958, Wander Laboratories initiated the screening of tricyclic compounds for antidepressant activity and were surprised to discover drugs with a chemical structure comparable to the tricyclic antidepressants but with neuroleptic properties. Clozapine was subsequently identified in 1959.

At this time, Janssen hypothesized that a butyrophenone cataleptic effect and apomorphine antagonism were prerequisites for neuroleptic efficacy ¹, and this led to the introduction of haloperidol in early 60s. In comparison with these hypothesis clozapine had an atypical profile.

The “neuroleptic dogma” that extrapyramidal symptoms (EPS) were necessary for pharmacologic activity developing was one of the factors that limited interest in clozapine for many years.

In the early 70s, Stille and Hippus challenged the neuroleptic dogma with pharmacologic and clinical data derived with clozapine demonstrating that antipsychotic activity was not dependent on the development of extrapyramidal symptoms (EPS) ². However, other factors continued to limit interest in clozapine. In 1974, 8 patients in Finland who were taking clozapine in conjunction with a variety of other drugs died as a result of agranulocytosis ³. This led to the withdrawal of clozapine in those countries where it was already marketed and suspension of clinical trials elsewhere.

The turning point in the history of clozapine came in 1988 with the publication of two comparative trials demonstrating its efficacy in a significant proportion of treatment-resistant patients ^{4,5}.

After these finds, clozapine was remarketed and progressively applied in the clinical practice of many countries. In United States, clozapine use was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treatment resistant schizophrenia in 1990. In Spain drug is available from 1993.

MATERIAL AND METHOD

A bibliographical search was conducted in PubMed (Medline) to identify articles about clozapine use in treatment resistant schizophrenia. The following terms were combined: resistant schizophrenia, clozapine, neutropenia, agranulocytosis.

Identified articles were selected for the review according to their interest. The bibliographies of

búsqueda se emplearon los siguientes términos: resistant schizophrenia, clozapine, neutropenia, agranulocytosis.

Los artículos obtenidos fueron seleccionados para la revisión según su interés. Se utilizaron también para la presente revisión algunas referencias bibliográficas citadas en los artículos encontrados.

Esquizofrenia resistente al tratamiento

La esquizofrenia se considera una enfermedad crónica. Debido a la ausencia de remisión sintomática total, existen diferentes niveles de respuesta al tratamiento así como de resistencia al mismo. En general, aquellos pacientes que no mejoran con el tratamiento antipsicótico son caracterizados indistintamente como resistentes, refractarios o no respondedores ⁶.

Resistencia y cronicidad no tienen el mismo significado. La hospitalización de ciertos pacientes esquizofrénicos puede deberse a motivos no relacionados con la resistencia al tratamiento. Resistencia y gravedad tampoco son sinónimos, ya que algunos pacientes con cuadros no graves no mejoran con el tratamiento.

En el ensayo para el registro de clozapina, Kane y colaboradores propusieron unos criterios rigurosos para definir la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos, los cuales incluían un fracaso del paciente en la respuesta a tres antipsicóticos diferentes a dosis altas ⁴.

Además el criterio de resistencia incluía los siguientes conceptos: 1) síntomas positivos persistentes: carácter moderado de al menos dos síntomas positivos de los cuatro incluidos en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS); 2) enfermedad moderadamente grave: una puntuación total mayor o igual a 45 en la BPRS y mayor o igual a 4 en la escala de Clinical Global Impression (CGI); 3) enfermedad persistente, sin estabilidad en el funcionamiento social, laboral o ambos en los últimos 5 años; 4) refractariedad al tratamiento: al menos 3 períodos de tratamiento con antipsicóticos convencionales durante los últimos 5 años en dosis iguales o mayores a 1 gramo/día de clorpromazina durante 6 semanas, sin mejoría significativa. Fracaso de la mejoría de al menos un 20% en la puntuación total de la BPRS o intolerancia a la administración de 10 a 60 miligramos al día de haloperidol durante 6 semanas.

articles from this source were also retrieved to identify additional relevant reports.

Treatment resistant schizophrenia

Schizophrenia is considered like a chronic disease. Due to absence of symptomatic total remission, treatment response appears in different levels as well as resistance. Generally, those patients who don't improve with the antipsychotic treatment are defined like resistant or refractory ⁶.

Resistance and cronicity are not the same problem. The hospitalization of some schizophrenic patients may be not related to the treatment resistance. Resistance and severity are not equivalent either, as any patients with mild disease do not improve with treatment.

In clozapine's record trial, Kane and col proposed a rigorous criteria to define treatment resistance in schizophrenic patients, including not response of patient to three different antipsychotic at high doses ⁴.

The judgement of resistance also included the following features: 1) positive persistent symptoms: mild grade of at least two positive symptoms of the four included in the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS); 2) mild serious disease: a total score above or equal to 45 in BPRS and bigger or equal to 4 in Clinical Global Impression (CGI); 3) persistent disease, bad behaviour, working or both in the last 5 years; 4) treatment resistance: at least 3 times of typical antipsychotic treatment during the last 5 years in doses equal or bigger than 1 g / day of chlorpromazine for 6 weeks, without significant improvement. Improvement of at least 20% in the total score of the BPRS failed or intolerance to the administration from 10 to 60 milligrams daily of haloperidol for 6 weeks.

However a later research demonstrated that failure in the response, especially with second generation antipsychotic, if recommended doses was taken predicts an inadequate response to a medication that was not clozapine ⁷.

Prevalence

There are few studies about treatment resistant schizophrenia. Prevalence ranges according to the evaluated serie and according to criteria

Sin embargo, en una investigación posterior se demostró que el fracaso en la respuesta a dos antipsicóticos, en especial respecto a los antipsicóticos de segunda generación, a las dosis habituales predecía una respuesta inadecuada a una medicación posterior que no fuera clozapina ⁷.

Prevalencia

Los estudios sobre la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia son escasos. La prevalencia oscila según la serie consultada y según los criterios empleados para valorar la resistencia, observándose valores entre el 13% y el 43% ⁸. Algunas estimaciones detalladas predicen que al menos un 25% de los pacientes crónicos son resistentes y que la resistencia es menos común en los pacientes en el inicio de la enfermedad.

La prevalencia de la resistencia al tratamiento varía con las características de los pacientes. Los hombres con el primer episodio de esquizofrenia⁹ y con episodios múltiples de esquizofrenia crónica normalmente no responden tan bien al tratamiento como lo hacen las mujeres ¹⁰. Además una duración de la psicosis no tratada más larga se correlaciona con un mayor riesgo de no remisión de la esquizofrenia ¹¹.

Clozapina

Estudios de efectividad

Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y debe ser considerada como el paso siguiente a considerar para el paciente con una resistencia al tratamiento establecida.

Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados confirmó su superioridad en esta población de pacientes en comparación con otros antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación ¹². Ciertas condiciones clínicas graves en la esquizofrenia son particularmente respondedoras a clozapina incluyendo las alucinaciones auditivas persistentes, la violencia, la agresividad y el riesgo de suicidio ^{13, 14, 15, 16}. Asimismo, debe tenerse en cuenta la baja incidencia de discinesia tardía como efecto adverso del fármaco.

used to quantify the resistance, between 13% and 43%⁸. Some detailed predictions show that at least 25% of chronic patients are resistant and this resistance is less common in patients suffering early disease.

Prevalence of treatment resistant ranges with patients featuring. The men with first episode of schizophrenia ⁹ and with multiple episodes of chronic schizophrenia responde to the treatment worse like women ¹⁰. The length of not treated psychosis is directly associated by a higher risk of not remission of schizophrenia ¹¹.

Clozapine

Assessment of effectiveness

Clozapine is the only drug specifically allowed for treatment resistant schizophrenia and must be assessed like the following step to consider for patient resistant to established treatment.

A meta-analysis of clinical randomized trials confirmed the higher effectiveness in this population in comparison with other antipsychotics, in term of both the first and second generation drugs¹². Some serious clinical conditions associated to schizophrenia responds well to clozapine, including the persistent auditory hallucinations, violence, aggressiveness and the risk of suicidality^{13, 14, 15, 16}. Low incidence of tardive dyskinesia are also another advantage.

Other comparative studies have since demonstrated the superiority of clozapine over chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, and placebo in treatment resistant patients in terms of both the positive and negative symptoms of psychosis ^{17, 18}.

Some research have been revealed that clozapina has a beneficial effect in the cognitive function ^{19,20} and in affective symptoms ²¹. In the same way, a german study ²² has showed that clozapine use is associated with a considerable feeling of well-being and improvement in the quality of life.

The effectiveness of clozapine was also evaluated in a cohorts design, which realized the follow-up of schizophrenic patients after first hospitalization due to the disease ²³. The results revealed the higher efectiveness of clozapine and olanzapine, in relation to treatment with haloperidol, when the time spent until the

Otros estudios comparativos han demostrado la superioridad de clozapina sobre clorpromazina, flufenazina, haloperidol y placebo en los pacientes resistentes al tratamiento, tanto en los síntomas positivos como en los negativos de la enfermedad ^{17, 18}.

Recientemente también se ha puesto de manifiesto que clozapina tiene un efecto beneficioso en la función cognitiva ^{19,20} y en los síntomas afectivos ²¹. En esta misma línea, los datos recogidos en un estudio alemán ²² muestran que el uso de clozapina se asocia a un sentimiento de bienestar y de mejora en la calidad de vida entre los pacientes que reciben el tratamiento.

La efectividad de clozapina fue también evaluada en un diseño de cohortes, que realizó el seguimiento de pacientes esquizofrénicos tras su primera hospitalización debida a la enfermedad ²³. Los resultados pusieron de manifiesto la superioridad de clozapina y olanzapina, en relación al tratamiento con haloperidol, cuando se evalúan el tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento o la tasa de rehospitalización. También se observó una mortalidad global y un riesgo de suicidio mayor en aquellos pacientes que no tomaban ningún antipsicótico.

Los resultados de los estudios anteriores parecen poner de manifiesto que clozapina representa el “gold standard” actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y en los desórdenes psicóticos severos.

Estudios de seguridad

Aunque clozapina tiene un alto índice terapéutico (relación entre el beneficio clínico y los efectos adversos), la presencia de algunos efectos adversos potencialmente graves hace necesario el establecimiento de una vigilancia para minimizar la aparición de los mismos ²².

La incidencia de agranulocitosis observada en los primeros ensayos clínicos (entre el 1% y 2%), llevó a que el uso de clozapina se limitara al tratamiento de la esquizofrenia resistente y la necesidad de desarrollar programas de vigilancia para el uso seguro del fármaco ²⁴. Tras la implantación de los citados programas en diferentes países, el riesgo de agranulocitosis y neutropenia, oscila entre un 0,38-0,74% y un 1,5-2,9%, respectivamente ²⁵.

discontinuation of the treatment and the rate of rehospitalization are assessed. Global mortality and risk of suicide were higher in those patients who were not taking any antipsychotic.

The results of the previous studies reveal that clozapine represents the “gold standard” therapy for the treatment of resistant schizophrenia and in psychotic severe disorders.

Assessment of safety

Although clozapine has a high therapeutic index (the ratio of clinical benefit to adverse effect), some serious adverse effects makes the surveillance necessary to minimize their appearance ²².

The agranulocytosis incidence observed in first clinical trials (1%-2%), enhanced a clozapine use limited to the treatment of the resistant schizophrenia and the need to develop surveillance procedures for the safe use of the drug ²⁴. After the implementation of the programs in different countries, the risk of agranulocytosis and neutropenia ranges between 0,38-0,74% and a 1,5-2,9%, respectively ²⁵.

The features collected in the surveillance programs have included ²⁶:

- WBC monitoring during the treatment (weekly frequency the first 18 weeks and after monthly).
- Immediate discontinuation if severe leukopenia is developed.
- Exclusion from reexposure to treatment with clozapine if a patient experiences clozapine-induced agranulocytosis.

The hematologic toxicity of clozapine is determined on the basis of criteria indicated in the international literature, which define leukopenia as a total leukocyte count of less than $3.5 \times 10^9/L$, neutropenia as an absolute neutrophil count of $1.5-0.5 \times 10^9/L$, and agranulocytosis as a reduction in the neutrophil count to less than $0.5 \times 10^9/L$ ²⁵. When the neutropenia appears, the treatment with clozapine is normally withdrawn and the reexposition to the drug is avoided ²⁷.

The oldest and largest of surveillance programs is the Clozaril National Registry (CNR) of the United States. According to information of May 1998 ²⁶, approximately 170000 patients had been exposed to clozapine, of whom 64000 were

Las medidas adoptadas en los programas de vigilancia han incluido ²⁶:

- Monitorización del recuento leucocitario durante el tratamiento (con periodicidad semanal las primeras 18 semanas y luego mensual).
- Suspensión inmediata si aparece leucopenia severa.
- Evitar la reexposición a clozapina en aquellos pacientes que han experimentado agranulocitosis.

La toxicidad hematológica de clozapina, de acuerdo a los criterios señalados en la literatura internacional, puede ser definida como leucopenia (si el recuento de leucocitos es menor a $3,5 \times 10^9 / L$), neutropenia (si el recuento absoluto de neutrófilos es $1,5-0,5 \times 10^9 / L$) y agranulocitosis (si el recuento absoluto de neutrófilos es menor a $0,5 \times 10^9 / L$) ²⁵. Cuando la neutropenia ocurre, el tratamiento con clozapina suele ser normalmente suspendido y la reexposición al fármaco suele ser evitada ²⁷.

El más antiguo y duradero de los citados programas de vigilancia es el Clozaril National Registry (CNR) de los Estados Unidos. Según datos de Mayo de 1998 ²⁶, unos 170000 pacientes habían sido expuestos a clozapina, de los cuales 64000 estaban recibiendo el tratamiento en ese momento. De los pacientes registrados, 680 habían fallecido durante el tratamiento, y de éstos, sólo 19 lo habían hecho como resultado de agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis se había reducido hasta un 0,38%, en relación al 1-2% observado en los primeros ensayos clínicos.

El riesgo de desarrollar agranulocitosis ha sido similar según los datos aportados por otros programas de vigilancia nacionales ²⁶. En Australia (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS) la incidencia fue de un 0,66%, mientras que se observó 0,74% y un 0,71% en el caso de los programas canadiense (Clozaril Support and Assistance Network, CSAN) y británico (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS), respectivamente.

En el caso de Italia (Italian Clozapine Monitoring System, ICLOS; datos del año 1999) ²⁵, un 1,7% de los pacientes tratados con clozapina discontinuaron el tratamiento por la aparición de neutropenia (1%) o de agranulocitosis (0,7%). La mayoría de las interrupciones (89%) se produjeron en las 18 primeras semanas del tratamiento. En

activamente recibiendo el tratamiento. Of the registered patients, 680 had died during the treatment, and of these, only 19 died as result of agranulocytosis. Agranulocytosis incidence had been reduced to 0,38%, in relation to 1-2% observed in the first clinical trials.

The risk of developing agranulocytosis has been similar in other national programs of vigilance ²⁶. In Australia (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS) the incidence was 0,66%, whereas 0,74% and 0,71% were observed in Canada (Clozaril Support and Assistance Network, CSAN) and United Kingdom (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS), respectively.

In Italy (Italian Clozapine Monitoring System, ICLOS; information of the year 1999) ²⁵, 1,7% of patients treated with clozapine discontinued the treatment for the appearance of neutropenia (1%) or agranulocytosis (0,7%). The higher of the discontinuations (89%) were produced in the first 18 weeks of treatment. In four cases clozapine was administered in conjunction with other myelotoxic drugs (carbamazepine, lamotrigine, methimazole).

A survey ²⁸ collected data in Spain between January 1993 (year of remarketed) and December 1998. The base registered 6304 patients and 42 developed leukopenia without neutropenia (0,66%), 59 developed a mild to moderated neutropenia (0,93%) and 5 cases were described like agranulocytosis (0,07%). The higher risk for these disorders were the first 18 weeks. The accumulated incidence of agranulocytosis during 3 years of study was 0,2% (IC 95%: 0,1-0,6) and the risk was higher in 64-year-old patients and in patients with low base-line leukocytes count, with a lower risk after the first 18 weeks.

Other adverse reactions have been associated with clozapine use. One study ²⁹ described electroencephalogram alterations, fatigue, increase of liver enzymes, postural hypotension, tachycardia and weight gain as adverse reactions highly described by the patients (in more than 13 % of the cases). The increases of liver enzymes and fever were described after 2 or 3 weeks after the beginning of treatment. The fatigue and the weight gain – metabolic syndrome are probably the both main problems in the long-term treatment, though both effects seem to be dose-related. Another adverse effect, described with a low incidence (0,2%), though it is important and it should be assessed are the seizures.

cuatro de los casos clozapina fue administrada junto con otros fármacos potencialmente mielotóxicos (carbamazepina, lamotrigina, metimazol).

Un estudio ²⁸ recogió los datos para España entre Enero de 1993 (año de su reintroducción en el mercado) y Diciembre de 1998. La base tenía registrados a 6304 pacientes, de los cuales 42 desarrollaron leucopenia sin neutropenia (0,66%), 59 desarrollaron una neutropenia leve a moderada (0,93%) y se describieron 5 casos de agranulocitosis (0,07%). El período de mayor riesgo para todos estos trastornos fueron las 18 primeras semanas. La incidencia acumulada de agranulocitosis en los 3 años del estudio fue del 0,2% (IC 95%: 0,1-0,6) y el riesgo aumentó en pacientes mayores de 64 años y en pacientes con recuentos basales bajos de leucocitos, disminuyendo además a partir de las 18 primeras semanas.

Además de las hematológicas, otras reacciones adversas han sido asociadas al uso de clozapina. Un estudio ²⁹ describió alteraciones del electroencefalograma, fatiga, incremento de enzimas hepáticas, hipotensión postural, taquicardia y ganancia de peso como reacciones adversas bastante frecuentemente descritas por los pacientes (en más de un 13% de los casos). Los incrementos de los enzimas hepáticos y fiebre fueron descritos tras las 2 ó 3 semanas del inicio del tratamiento. La fatiga y la ganancia de peso-síndrome metabólico son quizás los dos principales problemas con el tratamiento a largo plazo, aunque ambos efectos parecen ser dosis-dependientes. Otro efecto adverso, que aunque descrito con una baja incidencia (0,2%), es importante y debería ser valorado a la hora de utilizar clozapina son las convulsiones.

CONCLUSIONES

Los resultados de los ensayos y estudios analizados ponen de manifiesto que clozapina representa el “gold standard” para el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

El tratamiento con clozapina en los pacientes refractarios, en comparación al llevado a cabo con antipsicóticos clásicos y atípicos, parece ser más efectivo tanto en los síntomas positivos como en los negativos de la esquizofrenia. La sustancial mejora del bienestar y de la calidad de vida del paciente, podría estimular al psiquiatra a prescribir

CONCLUSIONS

Assessed trials and surveys reveal that clozapine represents the “gold standard” therapy for treatment resistant schizophrenia.

Comparative studies have since demonstrated clozapine superiority over typical and atypical antipsychotic in treatment resistant patients in terms of both the positive and negative symptoms of schizophrenia. The marked increase in the well-being and quality of life of schizophrenic patients receiving clozapine, should stimulate psychiatrists to broaden their prescribing of this atypical antipsychotic to the majority of schizophrenic patients and not to limit its use to the severely treatment-resistant patient.

Improvement in treatment adherence with drug, implies less rate of rehospitalization and better long-term psychosocial rehabilitation.

Studies also show less likelihood of extrapyramidal symptoms, specially serious tardive dyskinesia.

Another advantage shown in assessed literature is an improvement in cognitive function of patients and in symptoms of disorganization. Reduced incidence of suicidality, less hostility and aggressiveness, absence of depressive effects and the maintenance of effectiveness in long-term treatment are additional advantages that they should assess the prescriber.

The ability of clozapine to restore function in even the most refractory of schizophrenic patients, its low propensity to cause tardive dyskinesia, and efficacy in patients with negative symptoms have changed the management of schizophrenia.

In spite of effectiveness in refractory patients, the use of drug was discussed in first marketing phase by serious problems of safety (neutropenia, agranulocytosis) induced.

However, established national programs of surveillance have revealed that hematologic regular count is highly effective to minimize the incident of blood dyscrasias. The implementation of this procedures has reduced agranulocytosis to similar rates of other psychoactive drugs with low incidence.

Agranulocytosis associated to clozapine use seems to be an idiosyncratic reaction (type B) and not associated with the dose used. The majority of cases (70-85 %) happen between 6-18 weeks after beginning of treatment, and though risk decreases with time, some cases have been

este fármaco a más pacientes esquizofrénicos y no limitar su uso a los pacientes severamente resistentes al tratamiento.

Además, la mejora del cumplimiento del tratamiento con el fármaco, conlleva un menor número de rehospitalizaciones y permite una mejor rehabilitación psicosocial a largo plazo.

El fármaco presenta también una menor probabilidad de inducir reacciones extrapiramidales en relación a otras alternativas terapéuticas, especialmente la discinesia tardía que es la más grave.

Otra ventaja puesta de manifiesto en la literatura revisada es la mejora en la función cognitiva de los pacientes y en sus síntomas de desorganización. Asimismo la reducción de la tasa de suicidios, la menor hostilidad y agresividad, la ausencia de efectos depresivos y el mantenimiento de la efectividad del tratamiento a largo plazo son ventajas adicionales que deberían ser tenidas en cuenta por el prescriptor.

La capacidad del fármaco de mejorar las funciones incluso en los casos más refractarios, junto a la baja tendencia a inducir discinesia tardía y su eficacia sobre los síntomas negativos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la enfermedad.

A pesar de la mayor efectividad en el control de los pacientes refractarios, la utilización del fármaco fue discutida en la primera fase de su comercialización por los graves problemas de seguridad (neutropenia, agranulocitosis) que conllevaba el uso del mismo.

No obstante, los programas de vigilancia nacionales establecidos posteriormente han puesto de manifiesto que la monitorización hematológica regular es altamente efectiva para minimizar la incidencia de discrasias sanguíneas. La aplicación de dichos programas ha hecho que la tasa de aparición de agranulocitosis con el uso de clozapina se aproxime a la de otros psicofármacos con baja incidencia.

La agranulocitosis asociada a clozapina parece ser una reacción idiosincrásica (tipo B) y no asociada a la dosis utilizada del fármaco. La mayoría de los casos (70-85%) suelen ocurrir entre 6-18 semanas tras el inicio del tratamiento, y aunque el riesgo decrece con el tiempo, algunos casos han sido descritos tras varios años de terapia continuada. Además suele revertir en la mayor parte de los casos si el fármaco es suspendido de forma rápida.

described after several years of continued therapy. Adverse effect disappear in most cases if treatment is early suspended.

Some works have suggested that the advanced age, female, some ethnic groups as the Asians, a low WBC count at base-line and haplotipo HLA might increase the risk of agranulocytosis, though these term have not been confirmed. It has been verified that use of other myelotoxic drugs in conjunction can increase the risk of neutropenia.

In the early treatment, a gradual titration in dose considerably reduces the rate of sedation, hypotension, delirium and other anticholinergic adverse effects.

Low risk of agranulocytosis and death associated to clozapine use, with surveillance programs, offset by clinical benefits in treatment of schizophrenia and other neurological disorders.

These systems are cost-effective and are associated with high patient satisfaction, providing safe and successful therapy in patients who would otherwise be inadequately treated.

Algunos trabajos han sugerido que la edad avanzada, el género femenino, algunos grupos étnicos como los asiáticos, un bajo recuento leucocitario al inicio del tratamiento y el haplotipo HLA podrían incrementar el riesgo de agranulocitosis, aunque estos términos no han sido confirmados. Sí se ha comprobado que la utilización concomitante de otros fármacos mielosupresores puede incrementar el riesgo de neutropenia.

En el comienzo del tratamiento, un incremento gradual en la dosis del fármaco reduce considerablemente la frecuencia de sedación, hipotensión, delirios y otros efectos adversos anticolinérgicos.

Se podría concluir que el bajo riesgo de agranulocitosis y muerte que conlleva el uso de clozapina, siempre que se realice dentro de un programa de vigilancia, es compensado por los beneficios clínicos del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros desórdenes neurológicos.

Dichos sistemas de vigilancia son coste-efectivos y están asociados a una mayor satisfacción del paciente, ya que proveen una terapia segura y exitosa con clozapina en pacientes que de otra manera estarían inadecuadamente tratados.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Bobon DP, Janssen PAJ, Bobon D, eds. *The Neuroleptics: Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, vol.5; Basel, Switzerland: Karger, 1970
2. Stille G, Hippus H. Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmacologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmakopsychiatrie* 1971; 4: 182-191
3. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 56: 241-248
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796
5. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V et al. The risks and benefit of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 377-384
6. Cervera S, Seva A. Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. *Actas Españolas de Psiquiatria* 2006; 34 (1): 48-54
7. Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int J Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (suppl. 2): 67-71
8. Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bachetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 801-806
9. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 544-549
10. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 684-689
11. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcomes in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975-983
12. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patient with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-526.

13. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risk and mortality: result of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116-1121
14. Buckley P, Bartell J, Donenbirth K, Lee S; Torique F, Schultz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23: 607-611
15. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183-190
16. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677
17. Pickard D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 345-353
18. Lindenmayer JP; Grochowsky S, Mabusat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six month trial in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 201-204
19. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogv D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712
20. McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 24-29
21. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 253-258
22. Naber D. Optimizing Clozapine Treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 35-38
23. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38881.382755.2F (published 6 July 2006)
24. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. *N Eng J Med* 1993; 329: 162-167
25. Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasias in clozapina-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000; 85(3): 233-237
26. Alphs LD, Anand R. Clozapine : The Commitment to Patient Safety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 39-42
27. Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 759-764
28. Santamaría Ruiz B. Programa de seguimiento de clozapina; Madrid:Tesis doctoral, 1999
29. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl. 17): 54-59.